

審査の結果の要旨

氏名 中川正宏

本研究は、哺乳類の造血幹細胞の発生において重要な役割を演じていると考えられている遺伝子間の関係を明らかにするため、造血幹細胞の発生を *in vitro* で再現する P-Sp 培養の系を用いて、Notch1 と他の遺伝子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 血球様細胞の発生がみられない Notch1 ノックアウトマウスの P-Sp 培養に対し、レトロウイルスを用いて Runx1, SCL, GATA2 を強制発現させた。すると、Runx1 を強制発現させた P-Sp 培養からのみ、血球様細胞が出現した。この Runx1 によって発生した血球様細胞は、FACS やコロニーアッセイにより、野生型と同様の血球であることが示された。Notch1 を介した造血幹細胞の発生に、Runx1 が非常に重用であると考えられた。
2. 各種 Runx1 変異体ウイルスを用いた同様の実験により、Notch1 ノックアウトマウスの血球産生を回復させるには、Runx1 の転写活性化能が重用であることが示された。Runx1 は種々の転写因子と協調して、標的遺伝子の転写を活性化、もしくは抑制するが、Notch1 の下流での造血発生では活性化

因子として働くと考えられた。

3. Notch1 の下流である Hes1 が Runx1 の転写活性化能を上昇させることが示された。Notch1 は Runx1 の発現を制御しているだけでなく、Runx1 の機能も制御していることが示唆された。

以上、本論文はマウスの造血幹細胞の発生において、Notch1 の下流として Runx1 が非常に重要な役割を果たしていることを明らかにし、さらに、Notch1 は Runx1 の発現制御だけでなく、機能制御にも関わっていることを示した。本研究はこれまで未知に等しかった、哺乳類の造血幹細胞発生の分子的制御の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。